



(P) PRIJAVA PATENTA

(51) let Ct.¹: C 07 D 495/05 A 61 K 31/55 A 61 P 35/00

DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

> (22) Datum podnošenja prijave patenta: (43) Datum objave prijave patenta;

17.05.2000, 28.02.2002.

(71) Podnositelj prijave: (72) izumilelji: Pliva d.d., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR Mladen Merćep, Majstora Radonje 10, 10000 Zagreb, HR Milan Mesić, Slavenskog 8, 10000 Zagreb, HR Dijana Pešić, Prokijanska 18, 22000 Sibenik, HR Željko Županović, Argentinska 2, 10000 Zagreb, HR Boška Hrvačić, Školska 45, 10410 Velika Gorica, HR

(54) Naziv izuma: NOVI DI

NOVI DIBENZOAZULENSKI SPOJEVI KAO INHIBITORI FAKTORA NEKROZE TUMORA

(67) sazeni: Izum se odnosi na dibenzoazulenske spojeve prikazane strukturom I kan i na njihove farmaceutske pripravke u svrhu inhibicije faktora nekroze tumora alfa (od engl. tumor necrosis factor alfa TNF-cu), interleukina 1 (iL-1) u stevaroa u svim bolestima i stanjima kod koje se ovi medijatori pojaćano izlučuju. Spojevi, koji su predmet izuma pokazuju i analgetsko djelovanje te se mogu korističi za ublažavanje boli.

OPIS IZUMA

15

Ovaj se izum odnosi na nove derivate 1-tiadībenzouzulena, njihove farmakološki prihvadjive seli i solvate kao i prodrug oblike, postupke za njihova pripravu i njihove anti-inflamatorne učinke, a ponaosob inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora-a (TNF-a od engl. tumor necrosis factor-a), produkcije interleukina-1 (IL-1) te njihovo analgetsko dielovanie.

Stanje na području tehnike

Do danas su u literaturi opisani I-tiadibenzoazuleni koji su na položaju 2 supstituirani metilom, metil ketonom, nitro grupom lit derivatom karboksilne skupine (Cagniant Pi G Kirsch, C. R. Hebd. Scennees Acad. Sci., 1976, 287:683-686). Međutin, prema našim saznanjima i dostupnim literaturnim podacima derivati I-tiadibenzoazulena opisani općom strukturom I kao niti njihovi mogući načnii priprave do sada nisu poznati. Isto tako nije poznato da 1-fiadibenzoazuleni postedniu anti-influmnicni skrivat.

TNF-α je 1975 definiran kao scrumski faktor induciran endotoksinom i koji uzrokuje nekrozu tumora in vitro i in vivo (Carswell EA et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1975, 72:3666-3670). Osim antitumorske aktivnosti TNF-α posjeduje i brojne druge biološke aktivnosti važne u homeostazi organizma te u patofiziološkim stanjima. Glavni izvori TNF-α su monociti-makrofazi. T limfociti i mast stanice.

Oktrice da anti-TNF-a protutijela (cA2) imaju učinak u retiranju obeljelih od reumatoidnog artritisa (RA) (Elliott M et al., Lancet 1994, 344:1105-1110) je dovelo do povećanog interesa za pronalaženje novih inhibitora TNF-a kao mogućih potentnih lijekova za RA. Reumatoidni artritis je autoimuna kronična upalna botest kanakterizzana treverziblnim patološkim promjenama na zglobovima. Osim u RA TNF-a tantagonisti mogu se primtjeništi kod brojnih patoloških stanja i bolesti kao što su spondilitis, ostroatartiis, giht, i ostaka artritična stanja, septa, septički šok, tokšični šok sindrom, atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza, glomeralonelitis, lupus eritematosus, skleroderma, asthma, kaheksija, kronična opsiruktivna plućna botest, kongestivni zastoj srca, rezistencija na inzulin, plućna fibroza, multinja skleroza. Chron-ovo bolest, ulcerativni kolitis, vinusen indekcije i AIDS.

Ockazi za biološku važnost TNP-a dobiventi su u in vivo eksperimentima ne niševima kojima su inaktivitani goni za TNP-a ili njegov receptor. Takve su životnip rezistentne na kolagonom inducirani artritis (Mori L et al., J. Immunol. 1996. 137-3178-3182) i na endotoksinom izazvani šok (Pfeffer K et al., Cell 1993, 73-487-467). U pokusima sa životnipiana kod kojih je razina TNP-a povišena dolazi do kroničnog upalnog poliartritis (Georgopoulos S et al., J. Inflamm. 1996, 46:86-97). Keffer J et al., EABO J. 1991, 10-4023-4031) žiņa išku ubažavaju inhibitori produkcije TNP-a. Tretman ovakvih upatinih jatoloških stanja obično uključuje aplikaciju nesteroidnih protu-upalnih lijekova, a u težim običinna daju se sodi žata. D-penodilnamin ili metorekast. Navedenti lijekovi djebuju simptomatski ali ne zaustavljaju patološki proces. Novi pristupi u terapiji reumatoidnog artritisa zasnivaju se na lijekovima kao što su tendap, leflunomide, ciklosporin, FK-506 te biomolekulama koje neumatiziraju djelovanje TNP-a. Na tržištu se trenutno nalaza fuzijski proticu solubilnog receptora za TNF etamercupi (Rabrel, ImmunedVlyveth) te kimeriško omonaklonsko protutijelo niža i čovjeka infliximab (Remicada, Centocor). Osim u terapiji RA, etanercept i infliximab su odobrent i u tijećeniu Chromovo belosti (Exp. Opin. Invest. Drugs 2004., p. 1033.)

U teraplii RA uz inhibiciju sekrecije TNF-a je važna i inhibicija sekrecije IL-1 jer je IL-1 važna citokin u stanibrog regulaciji i immorogulaciji in pandiziološkim stanjima kos bo je upala (Dinarallo CA et al., Rev. Infect. Discose, 1984, 6-51). Poznate biološke aktirosoti IL-1 su: aktivacija T-stanica, indukcija povišene temperature, stimulacija sekrecije prostangjudinani sik lodagenaze, kemotakajia nentrofila te smanjenje indraz žejeza na plazmi (Dinarallo CA, J. Clinical Immunology, 1985, 5:287). Poznata su dva receptora na koji se IL-1 može vezati: IL-1RI I.-1RII. Dok IL-1RI prenosi signal intracelulamo IL-1RII. se nakož na površmi stanice ali ne prenosi signal umtar stanice. Dodući ša veže IL-1 koji in loga melanizma regulacije prijenosa signala u stanicama je pristata i još jedan parvodni antagonist IL-1 receptora (IL-1ra). Ovaj protein se veže na IL-1RI II.-1RII. prenosi sikakavi signal. Modulim njegova potentnost u zaustavljanju prijenosa signala, ite velika te je potrebna 500 puta veća koncentracija istog od IL-1 da bi se postigao prekći u prijenosa signala, Rekombinantu humani na podajšanje kliničke silke kod 472 pazijenta oboljeka od RA u odnosu na placebo. Ovi rezultati upućiju na važnost da postoji sinergijsko djelovanja IL-1 pri trutiranja bostak tao So je RA, kod kojih ja LI-1 produkcija poremećena. Badati da postoji sinergijsko djelovanje TNF-a i IL-1, dibenzoazuleni mogu biti prinjenjivani u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano Učejeni TNF-a i IL-1, dibenzoazuleni mogu biti prinjenjivani u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano Učejeni TNF-a i IL-1, dibenzoazuleni mogu biti prinjenjivani u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano Učejeni TNF-a i IL-1.

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike 1-tiadibenzuazulenski spojevi, koji su predmet ovog izuma, njihove farmakološki prihvatijive soli, hidrati, prodrug forme te farmaceutski pripravci koje ih uključuju u svoj sastav nisu do danas opisani. Isto tako niti jedan od spojeva koji su predmet ovog izuma nije opisan kao anti-inflamatorna supstanca, inhibitor sekrecije TNF-a, inhibitor sekrecije TNF

Riešenie tehničkog problema

Ovaj se izum odnosi na spojeve opisane općom strakturom I, derivate 1-tiadibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatlijve soli i solvate prikazane strukturom I

naznačene time da:

10

20

30

45

gdje n ima značenje 1-15 gdje jedna ili više metilenskih skupina može biti zamjenjena atomom kisika ili sumpora, a, A ima značenje:

25 peteročianog ili šesteročianog zasićenog ili nezasićenog prstena s jednim, dva ili tri heteroatoma ili značenje

gdie R., i R., neovisno jedno o drugom imaju značenje vodika,

C.-C. alkila, alkenila, alkinila, arila ili heteroarila, ili heterocikla s 1-3 heteroatoma

U izamu upotrijebljeni termini su definirani kao što je dolje navedeno osim ako nije drugačije specificirano.

- "Alkil" ima značenje monovalentnog alkana (ugljikovodika) iz kojeg je izvedem radikal koji može biti zavodančani, razgranati, cikički ili kombinacija ravodančanih i cikičkih in razgranatih i cikičkih ugljikovodika. Preferirani ravonolančasi ili razgranati alkiti uključuju: mali, edl, popuj, bo-propi, budi, sec-budi i r-budi. Preferirani cikloakhii uključuju: ciklopentil i cikloheksil. Alkii isto tako predstavlja i ravnolančanu ili razgranatu alkilnu skupiru koja sadrži ili o rekintua cikloalkilimi disklobem.
- "Alkenii" ima značenje ugljikovodičnog mdikala koji je ravnolančan, razgranat, ciklički ili je kombinacija ravnolančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih ugljikovodika, a ima najmanje jedmu ugljik-ugljik dvostruku vezn. Najčešće se ovdje misli na etenli, propeni, bituenti i cikličkisenii Kao što je gore opisano u slučaju opisa "alkiai", alkenil može biti ravnolančasti, razgranati ili ciklički, a dio alkenilne grupe može sadržavati dvostruke veze i isto tako može biti supstituima kada se radi o supstituiranoj alkenilnoj skupini. Alkenil isto tako predstavlja i ravnolančanu ili razgranatu alkenilina skupina koja sadrži ili pericalnuta cikloglicenilimi mejlemo.
 - "Alkimil" ima značenje ugljikovodičnog radikala koji je ravnolančan ili razgranat i sadrži najmanje jednu a najviše tri trostruke ugljik ugljik veze. Najčešće se ovdje misli na etinil, propinil i butinil grupu.

"Ari!" ima značenje aromatskog prstena npr. femil, supstitutirani femil i slične skupine, kao i prstenovi koji su stopljeni (fuzirani) kao npr. naftil i sl. Aril sadrži najmanje će upsten s najmanje će ugljikovih atoma; te s naizmjeničnim dvostrukim (rezonantimi) vezama između ugljikovih atoma, te s naizmjeničnim dvostrukim (rezonantimi) vezama između ugljikovih atoma (najčeše femil i naftil). Arti skupine mogu biti dodatno supstituirane s jednim ili dva supstituenta koji mogu biti halogeni (fluor, klor i brom); te hidroški, C.-ć. alikki, III. C.-d. alikki, išti ariloksi, C.-ć. aliki, išti ariloksi, C.-ć. aliki, išti ariloksi. C.-ć. aliki, išti ariloksi. C.-ć. aliki, išti ariloksi. C.-ć. aliki, išti najloksi. C.-ć. aliki

5

15

"Heteroarii" ima značenje monocikličkog ili bicikličkog aromatskog ugljikovodika koji sadrži najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N pri čemu su ugljik ili dušik nijesta vezivanja za osnovnu struktrut. Heteroarii može biti dodatna usputiturian s halogenom ili CF, grupom, te nžimi alkidom kao što su metl, etili ili projil. Heteroarii ma značenje aromatske i djelomično aromatske skupine s jednim ili više heteroatoma. Primjeri ovog tipa su tiofen, pirol, imidazol, inirindin, oisazol, itazol, birazol, terazol, bitimdin, bitaraju i triazim.

Te reakcije uključuju redukciju estera do odgovarajućeg alkohola ili aldehida, alkilaciju i druge nukleofilne reakcije na etoksikarbonilnoj skupini (Shema 1).

Redukcija etoksikarbonilne skupine provodi se metalnim hidridima te se dobiva alkohol (R_{10} = hidroksimetil). Ova se reakcija provodi u pogodnim nepolarnim otapalirna (najbolje aliffatskim eterina) na temperaturi od 0 do 36°C u trajanju od 1-5 sati. kolenjeja provičavanje spojeva može se provesti prekristalizacijom ili kolonskom kromatografijom.

Reakcijom alkohola opće strukture I gdje je R₁₀ = hidroksimetil i klorida prikazanim formulom II

CI-(CH₂)₀-A

10

15

56

11

gdje símboli n i A imaju značenje kako je to ranije naznačeno dobivaju se o-aminoeteri opisani općom strukturom I.

Navedene reakcije provedene su pri temperaturi od 20 do 100°C kroz 1-24 sata u uvjetima phase-transfer kutalize u dvofaznom sustavu (najbolje 50% NaOH-toluen) u prisutnosti phase-transfer kutalizatora (najbolje benzil-tricil-amontj-klorida, benzil-tricil-amontj-klorida, benzil-tricil-amontj-klorida, benzil-tricil-amontj-klorida, benzil-tricil-transida, penzil-tricil-transida, penzil-tricil-transida, penzil-trici

Oksidacijom alkobola opće strukture I gdje je $R_{10} = hidroksimetil s piridinil-dikromatom ili piridinil-klorokromatom dobiva se aldehid opće strukture I gdje je <math>R_{10} = CR$ 0. Reakcija se pravodi u dakkoromatom pri sobnoj temperaturi u trajami od 2 do 5 sati. Nastali aldehid se pročist propuštanjem toze kolonu floristila ili silikagedi.

Reakcija aldehida opće strukture I gdje je R₁₀ = CHO s različitim odgovarajućim fosfornim ilidima rezultira nastajanjem spojeva opće strukture I kod kojih je R₃₀ opisan kao što je to prije navedeno, a koji u položaju 2 lanca koji označava R₁₀ imaju alkensku funkcionalnost. Ovo so reakcije provođe u bezvodnim otapalima kao što su toben, benzen ili heksan na temperaturi refluksa otapala 3 do 5 sati. Dobiveni produkti pročišćeni su kolonskom kromatografijom.

Hidrogenacijom spojeva I kod kojih R₁₀ sadrži jednu ili više dvostrukih ugljik-ugljik veza dobivaju se spojevi onject strukture I kod kojih R₁₀ ima zasićeni lanac. Ovakve se reakcije najčešće provoće uz 3%-tin paladij na aktivnom ugljiku uz tak vodika od 10 do 60 PSI u etanoh, etil-acetatu lif drugim za to pogodnim otupalinu. Filtriznijem i uparavanjem otapala dobivaju se zasićeni produkti koji se prekristalizacijom ili kolonskem kromatografijom na silikagelu mogu pročistiti do želizne čistove.

Farmaceutski prikladne soli spojeva koji su predmet ovog izama uključuju soli s anorganskim (klorovodična, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična i sumporna kislenia) i organskim (vinska, octena, tifiluoroctona, limunska, maleinska, milječna, fumaraa, benzejova, sukcinaka, metansuffonska, p-foluensuffonska tiselina).

Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na upotrebu predmetnih spojeva u liječenju inflamatornih bolesti i stanja, a posebno u svim bolestima i stanjima izazvanim prekomjernim hučenjem TNF-a i IL-1.

Efektivna doza inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale koji je prodmet ovog izuma ili farmakološki pribvatljive soli istih su upotrebljivi u proizvodnji lijekova za lijećenje i profilasku bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koje i eizazvano prekonjemom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale.

Ovaj se izum više specifično odnosi na efektívnu dozu inhibitora TNF-a koja se može odrediti nobičajenim metodama.

Ovaj se izum nadalje odnosi na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

Priprava farmaceutskih pripravaka može uključivati miješanje, granuliranje, ubletiranje, otopanje sastojaka Kemijski nosadi mogu biti krudi ili tekudi. Kruti nosači mogu biti klatoza, sakroza, talk žalatin, apar, pektin, magnezijev stearat, stearat pripravata ili komponentu za usporeno otpušlanje aktivne komponente kon opr. gilociti monesuci in gliceril direstearat. Razni oblici farmaceutskih pripravaka mogu biti primjenjeni. Tako ako je usporebljen kruti nosač to mogu biti ablete, tvrde Zelatinozne kapsule, puder, jii zmaz koja se mogu davati u kapsulama per os. Količita tvrdog nosača može variata di je uglavnom od 25 mg do 1 g. Ako je upotrebljen tekuti nosač, preparat ti biti o a formi strupa, emulzije, mekih želatoniznih kapsula, sterilnih injektabilnih teknćina kao što su ampule ili nevodenih teknćih suspenzija.

Spojevi koji su predmet ovog izuma mogu se aplicitati per os, paresteralno, lokalno, intranasalno, intrarektalno i intravaginalno. Paresteralni način ovdje ima značenje intravenozne, intramuskulame i subkurane aplikacije. Odgovarajuće pripravke spojeva koji su predmet ovog izuma menguće je primjenjivati u profilakci di i u tretnamu raznih bolesti i patološčih indamatornih stanja koja su uzrokovana prevetikom nereguliranem predukcijom citokina tili medijatom pada, u prvom redu TNF-a. Tu spadaju rezumatidadi artnik; rematidadi spondilitis, ostocartnik; i druga

artritična patološka stanja i bolesti, ekcemi, psorijaza kao i druga upalna stanja kože kao što su opekotine izazvane UV zračeniem (sunčane zrake i sl. UV izvori), mane bolesti oka, Chron-ova bolest i ulcerativni kolitis i astma.

Inhibitorni učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na sekreciju TNF-a i IL-1 određen je sljedećim in vitro i in vivo eksperimentima:

Određivanje lučenja TNF-a i IL-1 u monunuklezrnim stanicama periferne krvi čovjeka in vitro

Humane monouklezme stanice periferne krví (PMBC, od enjelskop peripheral blood monoucelear cells) pripruvijenije nij iz hepaninizirane pune krvi nakom odvajanja PMBC na Fiscol-Hyapque (Amershan-Pharmacia). Za određuje razine TNF-a 3.5-\$10⁴ stanica je kultivirano u ukuppom vobamem od 200 µl 18 do 24 sata na mikrotitarskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunariča, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10 % toplinom inaktiviranog AB seruma čovjeka (Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zapreb), 100 jednitezimi penicilina, 100 mg/ml streptomicina i 20 mM HEPES (GIBCO). Stanice su inkubirane na 57°C u atmosferi s 5% CO, i 9% klage. U negativnej koturniči potenici od kuntrila stanica va kultivirane samo u mediju (NK) dok je lučenje TNF-a u pzivitva najvaj kontrulo pobudem ododntom 1 µg/mL bipopolisaharida (LPS, E. coli serotype 0111B4, SIGMA) (PK) dok je učinak ispitivanih supstanci na lučenje TNF-a zispitivan akon njihova dodnka u kulture satinaci stimuliranih z LPS (TS). Razina TNF-a u sianičnom supermatantu je određuvana ELISA prema sugestijama proizvodaća (R&D Systems). Osjetljivost testa bila je <5pgm/ml. TNF-a. u fizeli na II-1 je radeno kao i kod određuvaja TNF-a u je koniškeno LRIĆ stanica/bunarito 1 n.g/ml. LPS. Razina II-1 određivana je ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF-a ili II-1 izradunavan ie formulom:

% inhibicite = [1-(TS-NKV/PK-NKV] * 100.

15

60

IC-50 vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF-u. Aktivni su spojevi koji pokazuju IC-50 s 20 µM ili nižim koncentracijama.

Odredivanje lučenja TNF-o i IL-1 peritonealnim makrofazima miša in vitro

Za dobivanje peritonealnih makrofaga muški BALB/c miševi starosti 8 do 12 tjedana su injicirani i.p. s 300 µg zimozana (SIGMA) otopjenog u fisefatnom puferu (PBS) u ukupnom volumenu od 0,1 ml/mišu. Nakon 24 sata miševi u eutannanzirani u skidau sa Zakonom o dobrobiti laboratorijskih životinja. Peritonealna šupilnja je isprana s 7-Lu sterilne fiziološke otopine. Dobiveni peritoneelim makrofagi isprani su dva puta sterilnom fiziološkom otopinom, nakon zadnjeg centrilniguranja (800 g.) reusspendirani su u RPMI 1640. Za određivanja Ucelja TRF-4 s 500 stanicavbnomic je kultivirano u ukupnomu volumenu od 200 µl, 18 do 24 sata u mikrofitarskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarica, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10 % topinom inaktiviranog fetalnog seruma goveda (FCS). Od jedinicavni penicilina, 100 mg/ml streptomicina, 20 mM HEPES i 50 µM 2-β merkaptoctanola (svo od GIBCO). Stanice su inkubirane na 37 °C u atmosferi s 5% °CO, i 99% vlage. U negativnoj kontroli stanica us ukultivirane samo u mediju (NK) dok. je lučenje TNF-a u potituvnje kontroli pobuđeno dodatkom 5 µg/ml. lipopolitshaharida (LPS, E. Coli serusov) politiralne samo u mediju (NK) dok. je lučenje TNF-a u jestničnom supernatantu je određivana ELISA (R&D Systems, Biostosta). Određivanje razine IL-1 je rađeno kao i kod TNF-a ali je korišteno 1x10° sanica/bunarfia i 0.1 ng/ml LPS, Razina IL-1 određivana te ILSA (R&D Systems.) Postotak inshibići ne trodkitici TNF-a ili 11.-1 ie izačanavan formulom:

% inhibicite = (1-(TS-NK)/(PK-NK)) * 100.

45 IC-50 vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF-a. Aktivni su spojevi koji pokazuju IC-50 s 10 µM ili nižim koncentracijana.

In vivo model LPS-om inducirane prekomjerne sekrecije TNF-a ili IL-1 u miševa

30 TNF-a ili II.-1 sekrecija u miševa bila je izazvana po prethodno opisanoj metodi (Badger AM et al., J. of Phramac. and Env. Therap. 1996, 279:1453-1461.) U I estus u korišteni BALB/c mužiaci, 8-12 ljednaa starosti, u grupama od 6-10 životinja. Životinje su tretirane i.p. o bilo samo s otapadom (u negativnoj i pozitivnoj kontroli) bilo otopinama supstanci omin. prije no 80 su tretirane i.p. s LPS-om (E. celi serotip 0111:B4, Sigma) u dozi od 25 µg/životinji. Dva sata kasnije životinje su eutanizizane pomocu i.p. injekcije Roumpun-a (Bayer) i Ketanesta (Park-Davis). Uzoranak kvri od svake pojedinačne životinje uziman je u "vatutaner" tube (Becton Dickinson) i plazma je odvojena prema uputstvima proizvodača. Razina TNF-a u plazmu bila je određena pomocu ELISA (Blosorce, ReZD Systems) po postupku propisanom od proizvodača. Osjetlijivost testa bila je < 3 pg/ml. TNF-a. Razina II.-1 određivena je ELISA (R&D Systems). Postotak inhibičeji produkcije TNF-a ili II.-1 zredanavan je formunilom:</p>

% inhibicije = [1-(TS-NK)/(PK-NK)] * 100.

Aktivni su spojevi koji kod doze od 10 mg/kg pokazuju 30% inhibicije produkcije TNF-a ili više.

"Writhing" test za analgetsku aktivnost

U ovom testu bol se izaziva injekcijom iritanta, najecké octone kissline, u peritonealmi supljim mita. Životinje reaginju karakteritikimi siezaajma po kopima je test dobio ine. (Collier HOI et al., Pharamac. Chemother., 1988 32:295-310, Pukawa K et al., J Pharamacol Meth., 1980, 4:251-259; Schweizer A et al., Agents Actions, 1988, 23:29-31) Test je pogodan za odredivanje amalgetske aktivnosti spojeva. Postupak: koristeni su BALBAC miševi (Charles River, Italy) stanosti 8-12 ujedana, muškog spola. Kontrolna grupa je dobila p.o. metil-celuloza 30 minuta prije i.p. aplikacije octene kiseline u koncentraciji od 0 6 %, a test-grupe su dobile p.o. standard (acetikslicihu kiselimi) ili test supstance u metil-celulozi, 30 minuta prije i.p. aplikacije 0.6 %-the octene kiseline (volumen 0.1 ml/ 10g). Mišest su smjedstani pojedinačno pod staklene lijevike te se tijekom 20 minuta bilježio broj istezanja za svaku životinju. Postotak inhibicite istezanja ie značusavan prema formita.

% inhibicije = (srednja vrijednost broja istezanja u kontrolnoj grupi - broj istezanja u test grupi) /broj istezanja u test grupi) /broj istezanja u kontrolnoj grupi * 100.

Aktivni su spojevi koji pokazuju analgetsku aktivnost kao i acetilsalicilna kiselina ili bolju.

In vivo model LPS izazvanog šoka u miševa

Korišteni su BALB/C miševi muškog spola stari 8-12 jedatna (Charles River, Italy). LPS izodizan iz Serradte marcessans (Sigma, L-6136) je raznijeden u sterilnoj fiziološkoj otopini. Prva njekcija LPS je dana intradermalno u dozi od 4 µg/mišu. 18-24 sata Izasnije davan je LPS i.v. u dozi od 200 µg/mišu. Kontrolna grupa je dobila dvije injekcije LPS-a na gore opisani način. Test grupe su dobile supstance p.o pola sata prije svake aplikacije LPS-a. Promatrano je preživljenje nakon 24 sata.

Aktivni su spojevi kod kojih je preživljavanje kod doze od 30 mg/Kg 40% ili bolje.

Spojevi iz primjera 1, 5,19, 21 pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

30 POSTUPCI PRIPRAVE S PRIMJERIMA

Ovaj izum ilustriran je sljedećim primjerima, koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu

Priprava alkohola

Metoda 1

20

35

U suspenziju LiAHI: je suhom eteru (10 mmol/15 ml. subog etera) dokapana je eterska otopina estera (2 mmol/15 mL subog etera). Reakcijska snijesa miješana je na sobnoj temperaturi 4 sata. Nakon što je sva količina estera izreagirala (tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom) suvišak LiAHI, razoren je dodatkom diebletera i vode. Nazili bijehi talog se odfilitria, a filirat se nakon sušenja na bezvodnom Na₂SO, upari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročiščen je kromatografijom na koloni.

Metoda 2 (R₁₀= -CH=CHCH₂OH)

U diklorometansku otopinu α,β-nezasićenog estera (5mmol/10ml suhog diklorometana) ohladenu na -10°C doda se diizobutlamluminij hidrid (5mmol). Reakcijska smjesa se miješa 30min na 0°C te 2 sata na sobnoj temperaturi. Potom se u rekcijsku smjesu doda metanol te kalij-natrij tartarat te dobiveni produkti ekstrahiraju dietil eterom. Kolonskom kromatorafilom izobitavia se čisti produkti.

Prema postupku priprave alkohola polazeći od odgovarajućeg estera priređeni su alkoholi dibenzoazulena prikazani strukturom I, gdje su R₁, R₅, R₇, R₈ i R₉ = H, a R₅, R₅, R₆, R₁₀, R₁₃ i X imaju značenje prikazano u Tablici 1.

Tablica 1.

spoj	Х	R ₂	R ₃	R_4	tt (°C)	H NMR (ppm, CDCl ₃)
1	0	H	H	Н	120-122	2.13 (s, 1H); 4.85 (s, 2H); 7.12-7.43(m, 9H)
2	0	Н	Н	Ci	131-133	1.88 (s, 1H); 4.94 (s, 2H); 7.1-7.6 (m,8H)
3	0	Cì	H	H	157-158	1.72 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 7.2-7.5 (m,8H)
4	0	F	H	H	117-123	1.74 (s, 1H); 4.91 (s,2H); 7.0-7.46 (m, 8H)
5	S	H	33	H	-	2.14 (s, 1H);4.88 (s, 2H); 7.2-7.6 (m,9H)
6	S	F	H	H	124-128	1.79 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 6.9-7.6 (m,8H)
7	S	Cl	H	Н	122	1.96 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.2-7.6 (m,8H)

8	S	Br	H	H	-	1.77 (s, 1H); 5.01 (s, 2H); 7.3-7.7 (m, 8H)
9	S	Н	CF ₃	H	-	3.3 (s, 1H): 4.95 (s, 2H); 7.32-7.57 (m, 4H); 7.59 (s, 1H); 7.62-7.66
						(m, 2H); 7.9 (s, 1H)
10	S	H	CI	H	-	1.75 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.23-7.66 (m, 8H)
11	S	H	Br	Н	-	1.67 (s. 1H); 4.93 (s. 2H); 7.23-7.81 (m. 8H)

spoj	Х	R ₂	R ₃	R_4	R_{δ}	R ₁₃	R ₁₀	³ H NMR (ppm, CDCl ₃); MS (m/z)
12	S	CH ₃	Н	CH ₃	H	-	CH₂OH	1.8 (s, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 4.91
								(s, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.22 (s,
								1H); 7.27-7.71 (m, 4H)
13	5	Cl	CI	H	H	~	CH ₂ OH	1.72 (s, 1H); 4.94 (s, 2H); 7.24 (s, 1H);
								7.29-7.54 (m, 3H); 7.58 (s, 1H); 7.60-7.65
								(m, 1H); 7.74 (s, 1H)
14	S	F	H	CI	H	-	CH ₂ OH	2.07 (s, 1H); 4.96 (s, 2H); 6.96-7.96 (m.
								7H)
15	0	H	Н	Н	H	-	(CH₂)₃OH	1.54 (s, 1H); 2.03 (m, 2H); 3.01 (t, 2H);
	<u>.</u>							3.79 (t, 2H); 7.08 (s, 1H); 7.13-7.46 (m,8H)
16	S	H	H	H	H	-	(CH ₂) ₃ OH	1.69 (s, 1H); 2.04 (m, 2H); 2.99 (t, 2H);
		**************************************						3.78 (t, 2H); 7.04 (s, 1H); 7.21-7.66 (m,8H)
17	CH ₂	H	H	н	H	-	CH₂OH	1.95 (a, 1H); 3.75 (m, 2H); 4.92 (a, 2H);
								7.20-7.60 (m,9H)
18	S	H	Н	H	Н	-	CH=CHCH;OH	2.03 (s, 1H); 4.33 (dd, 1H); 6.3(dt, 1H);
								6.78 (d, 1H); 7.15-7.75 (m,9H)
19	N	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH₂OH	1.5-2.0 (bs, 1H); 4.97 (s, 2H); 4.99 (d, 2H);
								7.05-7.42 (m,14H)
20	S	SCH ₃	Ħ	H	H	-	CH ₂ OH	1.8 (s, 1H); 2.47 (s, 3H); 4.92(s, 2H); 7.15-
								7.65 (m, 8H)
21	S	H	CH ₃	H	H	-	CH₂OH	1.8 (s, 1H); 2.34 (s, 3H); 4.92(s, 2H); 7.15-
								7.65 (m, 8H)
22	S	CH ₃	H	H	H	-	CH₂OH	2.33 (s, 3H); 4.90(s, 2H); 7.11-7.63 (m, 8H)
23	0	H	OCH ₃	H	H	-	CH₂OH	MS; m/z 333.2 (M+Na); 293 (M-OH)
24	S	H	H	H	Cl	-	CH ₂ OH	1.67 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 7.19-7.65 (m,
								8H)
25	N	H	H	H	H	COC,H ₅	CH2OH	2.82 (bs, 1H); 4.81 (s, 2H); 7.00-7.60 (m,
								14H)
26	N	H	H	Н	H	H	CH₂OH	DMSO: 4.65 (s, 2H); 5.59 (bs, 1H); 6.90-
								7.31 (m, 9H)
27	S	H	F	H	Н	-	CH₂OH	1.76 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.0-7.65 (m, 8H)

Spojevi opisani u primjerima 1-5 pripravljeni su iz alkohola 1 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 1.

Primier 1

Dimetil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo]c,h]azulen-2-ilmetoksi}-propil[-amin hidroklorid

- U otopinu 3-dimetilaminoprovilklorid-hidroklorida (2.2g, 0.014mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.1g, 0.44 mmol) te toluenska otopina alkohola 1 (0.28g, 0.001mol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanie i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena s vodom te ekstruhirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.25g). Dodatkom koncentrirane klorovodične kiseline u hladnu etanolmu otopimu amina dobiven je kristalinični produkt, t.t. 162-165 °C.
 - C. H. N. S analiza: C 65.45 (rač. 65.74); H 6.12 (rač. 6.02); N 3.89 (rač. 3.48); S 8.52 (rač. 7.98). H NMR (ppm, CDCl₃): 2.18 (m, 2H); 2.79 (d, 6H); 3.15 (m, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.71 (s, 2H); 7.15-7.58 (m, 9H), 12.29 (s, 1H).

Dimetil-12-(8-oksz-1-tiz-dibenzofe,h)azuien-2-ilmetoksi)-etill-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (3.05g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0,3g) koji je preveden a hidroklorid, t.t. 203 °C.

C, H, N analiza: C 64.85 (rač. 65.02); H 5.80 (rač. 5.72); N 3.48 (rač. 3.61).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.89 (s, 6H); 3.27 (m, 2H); 4.97 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.16-7.47 (m, 9H); 12.5 (s, 1H).

Primier :

4-12-(8-Oksa-1-tis-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etii]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 4-(2-kloroctif)morfolin-hidroklorida (3.9g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.34g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 164 °C.

C. H. Nanaliza: C 63.57 (rač. 64.25); H 5.76 (rač. 5.6); N 3.79 (rač. 3.26).

16 HNMR (ppm, CDCl₃): 2.99 (bs, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.94 (d, 2H); 4.14 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.14-7.44 (m, 9ft); 13.16 (s, 1H).

Primier 4

1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0915 mel) i 1-(2-kloroctil)piperidin-monohidroklorida (3.86g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.48g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 179 °C.

C, H, N analiza: C 67.53 (rač. 67.35); H6.30 (rač. 6.12); N 3.61 (rač. 3.27).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.83 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.13-7.5 (m, 9H); 12.15 (s, 1H).

Primier 5

20

30

45

1-12-(8-Oksa-1-tiz-dibenzo(c,h)azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

25 Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (3.6g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.41g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 203-205 °C.

C. H. Nanaliza; C 67.12 (rač. 67.35); H 6.03 (rač. 5.84); N 3.91 (rač. 3.38).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.02 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.12-7.5 (m, 2H); 1.7 (2, 1H).

Spojevi opisani u primjerima 6-10 pripravljeni su iz alkohola 2 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 6.

Primier 6

13-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h|azulen-2-limetoksi]-propil]-dimetil-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2.37g. 0.015mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benzilitetilamonijev klorid (0.25g) te tobuenska otopina alkohola 2 (0.2g. 0.64mol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i relluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijedena s vomit e ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišávanuja na kolonskoj kromatografiji izolitan je uljasti produkt (0.11g).

'H NMR (ppm, CDCi₃): 1.93 (m, 2H); 2.39 (s, 6H); 2.59 (m, 2H); 3.64 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.05-7.56 (m, 8H).

Primier 7

12-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-flmetoksi)-etil]-dimetil-amin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2.16g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g).

H NMR (pom. CDCls): 2.42 (s, 6H); 2.72 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.08-7.55 (m, 8H).

Primier 8

4-{2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.8g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.19g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.51 (m, 4H); 3.71 (m, 8H); 4.75 (s, 2H); 7.08-7.56 (m, 8H).

Primjer 9

1-[2-(9-Klovo-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-fimetoksi)-etil]-piperidin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.76g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.13g).

Primier 10

1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.55g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.15e).

products (v.15g).

'H NMR (ppm, CDCl₃): 2.02 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.07-7.56 (m, 8H).

Spojevi opisani u primjerima 11-15 pripravljeni su iz alkohola 3 i odgovarajneg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj za primjer 11.

Primjer 11

16

25

13-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo(e,h)azulen-2-ilmetoksi)-propiil-dimetil-amin

15 U otopium 3-dimedilaminopropiiklorid-hidroklorida (2.2g. 0.014mn)) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benzihretilamenijev klorid (0.25g) te toluenska otopina alkohola 3 (0.19g. 0.6mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati, Potom je ohladena na sobnu temperaturu, razzijedena s vodom te ekstralirima s diklorometanom. Nakon predišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.18g.) H MMC (0.0m. CDCk). 205.-214 fm. 2147. 263 (s. 6ft.). 291 (d. 28t.) 3.71 (2.28t). 4.27t. 28t.) 7.2-7.5 (m. 8tt).

20 Primier 12

12-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole.h)azulen-2-fimetoksi)-etilj-dimetii-amin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 2-dimetilaminoctilklorid-hidroklorida (2.01g, 0.014mol) dobíven je uljasti produkt (0.2g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.46 (s,6H); 2.80 (t,2H); 3.78 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.19-7.5 (m, 8H). MS (m/z) ES⁺: 387 (MH⁺)

Primier 13

4-[2-(11-Kioro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etii]-morfolin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.8g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.3g).

⁷H NMR (ppm, CDCl₃): 2.61-2.84 (m, 6H); 3.82 (m, 6H); 4.77 (s, 2H); 7.2-7.48 (m, 8H).

Primier 14

i-[2-(11-Kioro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-ctii]-piperidin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.76g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.21g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.43 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.01-4.15 (m, 2H); 4.84 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H).

Primier 14

45 1-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,b]azulen-2-ilmeteksi)-etfi]-pirolidin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.55g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.25g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.8-2.2 (m, 8H); 2.9-3.25 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.8 (s, 2H); 7.19-7.45 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 16-20 pripravljeni su iz alkohola 4 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklerida prema proceduri opisanoj u primjeru 16.

Primier 16

50

55

60

[3-(]1-F[noro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2.2g. 0.014mol) n 50%-tnom natrijevem hidroksidu (5 ml.) dodan je benzilretilamonijev klorid (0.15g) te tobuenska otopina alkohola 4 (0.2g. 0.63mmol). Reakcijska snjesa je ruz snažno mješaneje i relikus zagrijavana 4 stat. Potem je obladena na sobru temperaturu, raznijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izolitan je uljasti produkt (0.14g).

MS (m/z) ES*: 384 (MH*)

Primier 17

[2-(11-Finoro-8-oksa-1-tia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amia hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetilkiorid-hidrokiorida (2.01g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.24g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 178-179 °C.

C, H, N, S analiza: C 61.53 (rač. 62.14); H 5.19 (rač. 5.21); N 3.72 (rač. 3.45); S 8.15 (rač. 7.90).

'H NMR (ppm, CDCl₃): 2.91 (d, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.97-7.5 (m, 8H); 12.75 (s, 1H).

Primier 18

4-12-(11-Finoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h|azulen-2-ilmetoksi]-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.6g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.25g) koji je preveden u hidroklorid, tr 207-208 °C.

C, H, N, S analiza: C 61.28 (rač. 61.67); H 5.33 (rač. 5.18); N 3.36 (rač. 3.13); S 7.44 (rač. 7.16).

⁵ H NMR (ppm, CDCl₃): 3.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.97 (d, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.0-7.47 (m, 8H).

Primjer 19

1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g. 0.63mmol) i 1-(2-klorostil)piperidin-monohidroklorida (2.6g. 0.014m0l) dobiven je uljusti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid, tr 122-124 °C.
14 NMR (pon, CDCls): 1.95 (m, 44f); 2.17 m, 2H; 2.27 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.65 (d, 2H); 4.78 (s,

'H NMR (ppm, CDCl₃): 1.95 (m, 4H); 2.17 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.03 (d,2H); 4 2H): 6.98-7.68 (m, 8H): 12.2 (s, 1H).

Primier 20

25

1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g. 0.63mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.4g. 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.27g) koji je preveden u hidroklorid, t.t 210 °C.

C. H. N. S analiza: C 63.02 (rač. 63.95); H 5.42 (rač. 5.37); N 3.48 (rač. 3.24); S 7.62 (rač. 7.42).

1H NMR (ppm, CDCls): 2.09 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.97-7.48 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

35 Spojevi opisani u primjerima 21-25 pripravljeni su iz alkohola 5 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 21.

Primjer 21

[3-(1.8-Ditia-dibenzo]e,h|azulen-2-ilmetoksi)-propil[-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaninopropilkiorid-laidoklorida (2.2g, 0.012mol) u 50%-tnom aastijsvom hidroksidu (5 mL) dodan jo benzilitetilanomijev klorid (0.15g, 0.65 mmol) te oluenska otopina alkohola 5 (0.33g, 0.0011mol). Reakcijska smjesa ju za mažno miješanje i relikus zagrijavana 5 sati. Potom je ohladena na sobnu temperatum, nazrijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.72g). Dodatkom konocritirane klorovodične kiselime u haladu estandom toopina amina dobremi je kristinični produkt.

C, H, N, S analiza: C 62.74 (rač. 63.21); H 5.83 (rač. 5.79); N 3.63 (rač. 3.35); S 15.51 (rač. 15.34).

C, H, N, S ananza: C 62.15 (rat. 63.21), H 3.63 (dat. 3.17), H 3.00 (dat. 3.15), G 15.00 (dat. 3.17), H 13.00 (dat

so Primier 22

[2-(1,8-Ditia-dibenzo|e,h|azulen-2-ilmetoksi)-etii]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2.7g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.22g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 151 °C.

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.90 (m, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.23-7.66 (m, 9H); 12.7 (s, 1H).

Primier 23

4-[2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,k]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroktorid

60 Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (3.47g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.3g) koji je preveden u hidroklorid, 1.1 178-183 °C.

C, H, N, S analiza: C 59.76 (rač. 61.93); H 5.30 (rač. 5.42); N 3.35 (rač. 3.14); S 13.89 (rač. 14.38).

³H NMR (ppm, CDCl₃): 3.05 (m,2H); 3.25 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 4.15-4.38 (m, 4H); 4.7 (s, 2H); 7.22-7.65 (m, 9H): 13.25 (s, 1H).

Primier 24

1-[2-(1,8-Ditia-dibenzo]e,h|azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g. 0.84munol) 1 - (2-klorostil)piperidin-monohidroklorida (3.3g. 0.018mol) dobiven je uljasti produk (0.17g) koji je preveden u hidroklorid, t. 1.173 °C.
'IN NMR (pom. CDC3): 1.46 (m. 2H); 1.59 (m. 4H); 2.27 (m. 2H); 2.85 (m. 2H); 3.32 (m. 2H); 3.68 (m. 2H); 4.12 (m. 2H); 2.85 (m. 2H); 4.12 (m. 2H

2H): 7.22-7.35 (m. 9H): 10.97 (s. 1H).

Primjer 25

1-/2-(1.8-Ditia-dibenzo(e.h/azulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin hidroklorid

15 Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (3.1g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid.

Spojevi opisani u primjerima 26-30 pripravljeni su iz alkohola 6 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 26.

Primjer 26

30

13-(11-Fluoro-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-flmetoksi)-propiil-dimetil-amin hidroklorid

U otopitu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.8g. 0.011md) u 50%-tnom natzijevom hidroksidu (5 ml.) dodan je benziltretilamionijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 6 (0.25g. 0.8mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je obladena na sobnu temperaturu, razrijedena s vodom te ekstrahitarna s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izolizna je uljasti produkt (0.18g). Dodatkom koncettirane klorevodične kiseline u hladne etanoinu otopinu antina dobiveni je izstaslimici produkt, (1.20g.2.14 °C. "I NMR (ppm, CDC)₃): 2.30 (m, 2H); 2.88 (d. 6H); 3.24 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.82 (s. 2H); 7.08 (m, 1H); 7.28-7.71 (m. 7H); 1.25 (s. 1H).

Primier 27

[2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

35 Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 2-diimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.22g) koji je preveden u hidroklorid, t. 1.51-1.55 °C.
¹H NMR (form, CDCh.): 223 (s. 6H); 305 (m. 2Fb; 4.22 (m. 2Fb); 4.87 (s. 2Fb); 7.06-7.12 (m. 1Fb); 7.23-7.73 (m. 7Fb);

12.5 (s, 1H). Primier 28

4-12-(11-Fluoro-1,8-ditiz-dibenzole,h) zzulen-2-ilmetoksi)-etil|-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 4-(2-kloroctil)morfolin-hidroklorida (1.9g, 0.1mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 168-170 °C.

45 IH NMR (ppm, CDCl₅): 3.05 (m, 4H); 3.65 (m, 2H); 4.05 (m,2H); 4.28 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.23-7.74 (m, 7H); 13.25 (s, 1H).

Primjer 29

50

1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidia bidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 1-(2-kloroctil)piperidin-monohidroklorida (1.9g, 0.1mol) dobiven je ulijasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 214-216 °C.

Primier 30

1-{2-(11-F)uero-1,8-ditia-dibenzo(e,b)azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklerid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 1-(2-klorostil)pirolidin-hidroklorida (1.8g, 0.1mol) dobiven je uljasti produkt (0.17g) koji je preveden u hidroklorida, Lt. 202-205 °C.

"H NMR (pom, CDCls): 21.4 (m. 2H); 2.24 (m. 2H); 3.91 (m. 2H); 3.85 (m. 2H); 3.93 (m. 2H); 4.21 (m. 2H); 4.88 (s.

2H); 7.09 (m, 1H); 7.24-7.69 (m, 7H); 12.7 (s, 1H).

Spojevi opisani u primjerima 31-35 pripravljeni su iz alkohola 7 i odgovarajućeg ktoroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoi u primieru 31.

Primier 31

[3-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetii-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.7g, 0.011mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamionijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 7 (0.25g, 0.75mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanie i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.17g) koji ie preveden u hidroklorid, t.t. 199-200 °C.

H NMR (ppm, CDCh); 2.31 (m, 2H); 2.89 (d, 6H); 3.25 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.8 (s, 2H); 7.26-7.69 (m, 8H); 12.5 (s, 140.

Primjer 32

20

30

[2-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzo]e,h azulen-2-ilmetoksi)-etilj-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.25g, 0.75mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.011mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) kaji je proveden u hidroklorid, t.t. 165-167 °C.

H NMR (ppm, CDCl₃): 2,98 (s, 6H); 3.35 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 4.87 (s, 2H); 7.29-7.68 (m, 8H); 12.55 (s, 1H).

Primier 33

4-[2-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0,61mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.9g, 0.91mol) dobiven je uljasti produkt (0,21g) koji je preveden u hidroktorid, t.t. 190 °C.

H NMR (ppm, CDCl₃); 3.68 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.25 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 7.29-7.69 (m, 8H); 13.25 (s, 1H). -

30 Primjer 34

1-[2-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin bidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0,61mmol) i 1-(2-kloroctil)piperidin-monohidroklorida (1.9g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.43g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 184-185 °C.

H NMR (ppm, CDCl₃): 1.51 (m, 3H); 2.23 (m, 7H); 3.07 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.32-7.74 (m, 8H); 12.3

(s.1H).

Primier 35

1-[2-(11-Kiero-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmeteksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0,61mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.8g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0,27g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 238 °C.

H NMR (ppm, CDCl3): 2.14 (m, 2H); 2.29 (m, 2H); 3.01 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.88 (s, 2H); 7,28-7,69 (m, 8H); 12.7 (s, 1H).

Spojevi opisani primjerima 36-40 pripravljeni su iz alkohola 8 i odgovarajućeg kloroalkildialkilarnin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 36.

Primier 36

[3-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propii]-dimetil-amin hidroklorid

U otopicu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.7g, 0.011mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benzijtretilamonijev klorid (0.15g) te tolnenska otopina alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.25g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 170-176 °C.

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.28 (m, 2H); 2.88 (d, 6H); 3.25 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.28-7.71 (m, 8H); 12.5 (s. 1H).

Primier 37

[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etii]-dimetil-amis hidroklorid

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.31g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 147-150 °C.

H NMR (ppm, CDCi₃); 2.22 (s, 6H); 2.97 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.86 (s, 2H); 7.28-7.72 (m, 8H); 12.25 (2, 1H).

Primier 38

4-12-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzole,klazulen-2-fimetoksi)-etill-morfolin

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.2g, 0.912mol) dobiven je uljasti produkt (0.11g).
NS (m/z: ES' 490 (MH')

15 Primier 39

16

30

45

55

60

1-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo(e,hiazulen-2-ilmetoksi)-etill-piperidin

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.2g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.09g).

MS (m/z): EST 488 (MHT)

Primier 40

1-(2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzole,klazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin

25 Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61 mmol) i 1-(2-kdorostil)pirolidin-hidroklorida (2.2g, 0.012 mol) dobiven je uljasti produkt (0.17g).
14 NMR (popm, CDCl₃): 2.02 (m, 4H); 3.05 (m, 6H); 3.96 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.23-7.76 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 41-45 pripravljeni su iz alkohola 9 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 41.

Primier 41

[3-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-limetoksi]-propill-dimetil-amin

55 U otopimu 3-dimetiliaminogropilikloriuk-hidroklorida (1.1g. 0.007mol) u 50%-mom natrijevom hidroksidu (5 m.l.) dodan je benziltretiliamonijev klorid (0.15g) te tolienska otopina alkohola 9 (0.18g. 0.5mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refruks zagrijavana 3 sata. Potom je obladena ra sobnu temperaturu, nazrijodena s vodom te ekstraltirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je ulijat produkt (0.11g). 1 k NMR (0.00m. (DCk); 2.21 (m. 21); 2.48 (6.61k); 2.71 (m. 21); 3.69 (q. 21); 3.69 (q. 21); 4.76 (s. 21k); 7.237-89 (m. 8H).

Primier 42

Dimetil-12-/10-trifluorometil-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1g, 0.907mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.1g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.94 (s, 6H); 3.32 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.85 (s, 2H); 7.29-7.70 (m, 7H); 7.93 (s, 1H); 12.85 (s, 1H).

Primier 43

4-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.3g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.20g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.55 (m, 7H); 3.58 (m, 2H); 3.74 (m, 3H); 4.79 (s, 2H); 7.24-7.90 (m, 8H).

Primier 44

1-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 6.5mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.3g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.18g) koji je preveden u hidroklorid.

⁵H NMR (ppm, CDCl₃): 1.85 (m, 2H); 2.75-3.17 (m, 6H); 3.23 (m, 2H); 3.88 (m, 4H); 4.81 (s, 2H); 7.25-7.90 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 45

1-|2-(10-Trifinorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-limetoksi)-etil]-pirolidia hidroklorid

- Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0,5mmol) i 1-(2-kloroctil)pirolidin-hidroklorida (1.2g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.1g) koji je preveden u hidroklorid.
 - H NMR (ppm, CDCl₃): 2.01 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.10 (m, 4H); 3.99 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 7.26-7.91 (m, 8H): 12.3 (s, 1H).
- 10 Spojevi opisani primjerima 46-49 pripravljeni su iz alkohola 10 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 46.

Primier 46

15

20

35

45

[3-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorich dirtoklorida (1.1g. 0.007mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksida (5 ml.) dodan je benzilitetilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol). Reakcijska snrjesa je uz snažno miješanje i refluka zagrijavana 3 sata. Potom je ohladena na sobnu temperatura, nazijedana s vodom te okstrahimana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji zozinan je uljasi produkt (0.17g).

**H NMR (70m. CD(1k.) 17g) (m. 27l); 2.36 (s. 6th); 2.56 (m. 21l); 3.69 (z. 21l); 4.74 (s. 21l); 7.2-77. (m. 8ll)

Primjer 47

[2-(10-Kloro-1,8-difia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etii]-dimetil-amin

28 Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.98g, 0.0068mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.12g).
13 N MR (Foun, CDC); 2.5 (6, 6ft); 2.65 (m, 2H); 3.73 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7.7 (m, 7H); 7.93 (s, 1H).

Distriction 40

30 1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.25g, 0.0067mol) dobiven je uljasti produkt (0.11g) koji je preveden u hidroklorid.

'H NMR (pom., CDC)₃: 1.57 (m. 2H); 2.95-3.87 (m. 10H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7. (m. 8H).

Primjer 49

1-12-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.15g, 0.0067mol) dobiven je uljasti oprodukt (0.14g).

'H NMR (roum. CDCls): 1.87 (m, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7.65 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 50-54 pripravljeni su iz alkohola 11 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-liidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 46.

Primjer 50

[3-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

- U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.18g. 0.0074mnl) u 5094-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltrutilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol), Reakcijska smjesa je u snažno miježanje i refluks zgrajivama 3 sata. Potom je obladena na sobra temperaturu, nazrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.17g) koji i preveden b hidroklorid.
 - ¹H NAIR (ppm, CDCl₃): 2.23 (m, 2H); 2.81 (d, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.21-7.81 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primier 51

[2-([0-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etii]-dimetil-amin hidroklorid

60 Reakcijom alkohola 11 (0.2g. 0.53mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.18g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.12g).
HNRR (pom. (DCL); 291 (m. 6H; 3.27 (m. 2H; 3.41 (m. 2H); 4.15 (m. 2H); 4.30 (s. 2H); 7.23-7.84 (m. 8H); 12.4 (s. 1H).

Primier 52

1-[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil|-piperidin hidroklorid

5 Reakcijom alkohola 11 (0.2g. 0.53 mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.27g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g) koji je preveden u hidroklorid. ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.38 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.17-.36 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.25-7.90 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primier 53

1-12-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzofe,hlazulen-2-ilmetoksi)-etiil-nirolidin

Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.37g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.09g).

15 H NMR (ppm, CDCl₃): 1.69 (m, 4H); 2.62 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.22-7.85 (m, 8H).

Primier 54

[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo(e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propii]-dimetil-amin hidroklorid

60 Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 2-dimetilaminoisopropilklorid-hidroklorida (1.18g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.12g).
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.17 (d, 3H); 2.47 (s, 6H); 3.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.1-7.85 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 55-57 pripravljeni su iz alkohola 12 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida
25 prema proceduri opisanoj u primjeru 55.

Primier 55

[3-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzole.h]azulen-2-limetoksi)-propiil-dimetil-amin hidroklorid

- U otopinu 3-dimetilaminopropiiklorid-hidroklorida (1.23g. 0.0077mol) u 50%-tnom nattijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziitretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina skohola 12 (0.18g. 0.55mmol). Reakcijiška snijesa je uz snažno miješanje i reflukta szagijavana 3 suta. Potom jeh ohladena na sobonu temperatur, nazrijedena s vodom te ekstrahizana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.13g) koji je preveden u hidroklorid.
 H NMR (Popm. CDCl.). 2 22 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.81 (s, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.75 (s, 2H);
- 35 H NMR (ppm, CDCl₈); 2.22 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.61 (s,3H); 2.81 (s, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.11-7.67 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

Primier 5

40

55

[2-(9.11-Dimetil-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmeteksi)-etill-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 12 (0,18g, 0.55mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1,12g, 0.0077mol) dobiven je uljasti produk koji je preveden u hidrokolorid (0,09g). H NNR (ppm, CDCl.): 2.9 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.91 (m, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.12-7.67 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

45

Primier 57

1-[2-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil[-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 12 (0.18g, 0.55mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.32g, 0.0977mol) dobiven je uljasti 50 produkt (0.11g),

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.07 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.22-7.85 (m, 7H); 12.5 (s, 1H).

Spojevi opisani primjerima 58-62 pripravljeni su iz alkohola 13 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjera 58.

Primier 58

[3-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

60 U otopinu 3-dimetilaminopropiiklofu-lidroklorida (1.5g. 0.0095mol) u 50%-tnom natrijevom hidrokidu (5 ml.) dodan je benziltreilamonijev klorid (0.15g) te tolaenska otopina alkohola 13 (0.2g. 0.68mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refulsk zajerijavana s sata. Potom je oblađena na sobnu temperatum, razrijeđena s vodom te

ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izotiran je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid. (0.075g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.25 (m, 2H); 2.83 (s, 6H); 3.19 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.35 (s, 1H).

Primier 59

[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-fimetoksi)-etil]-dimetii-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g. 0.68mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.4g. 0.0095mol) dobiven je uljasti 10 produkt koji je preveden u hidroklorid (0.08g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.97 (s, 6H); 3.47 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.23-7.74 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

Primier 60

15

20

25

35

45

50

55

4-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditiz-dibenzo(e,h|azulen-2-ilmeteksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 4-(2-kioroetil)morfolin-hidroklorida (1.7g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.11g).

¹H NMR (ppm, CDCls): 3.02 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 4.16-4.36 (m, 4H); 4.80 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.55 (s, 1H).

Primier 61

1-12-(10.11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g. 0.68mmol) i 1-(2-kloroctil)piperidin-monohidroklorida (1. 7g. 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.045g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.42 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 2.23-2.37 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.1 (s,1H).

Primier 62

1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.62g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.09g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 2.02-2.25 (m, 4H); 2.94 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.22-7.73 (m, 8H); 12.4 (s, 1H).

Spojevi opisani primjerima 63-64 pripravljeni su iz alkohola 14 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 63.

to Primier 63

[3-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmeteksi)-propit]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropiiklorid-hidroklorida (1.22g, 0.0077mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 ml.) dodan je benziltreilamonijev klorid (0.15g) te toloneska otopina alkohola 14 (0.15g, 0.55mmol). Reakcijska smjesa je za stažno nijelešnej i refluka zagrijsvana 3 stažn. Potom je ohlađena na sobun temperaturu, razrjećena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišťavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid. (0.095g).
† NNR (pom. (DCls); 2.24 (m. 2H); 2.82 (s, 6H); 3.18 (m. 2H); 3.74 (m. 2H); 4.77 (s, 2H); 7.11-7.73 (m. 7H); 12.35

"H NMR (ppm, CDCl₃): 2.24 (m, 2H); 2.82 (s, 6H); 3.18 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.11-7.73 (m, 7H); 7.8.3 (s, 1H).

Primjer 64

12-(9-Kioro-11-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 14 (0,19g, 0.55mmol) i 2-dimetifaminoetiiklorid-hidroklorida (1.12g, 0.0077mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.07g).

**I NNR (pon, CDC(1), 2.97 (m, 61f), 3.37 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 4.87 (s, 2H);

7,08-7.79 (m. 7H); 12.5 (s. 1H).

Primier 65

60 3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-propilamin

U otopinu 3-klorpropilamin-hidroklorida (1.03g, 7.96mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (10 mL) dodan je benzilitetilamonijev klorid (0.3g g) te foluenska otopina alkohola 3 (0.25g, 0.79 mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 stata Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, nazijeđena s vodom te ekstrabirana s diklorometanom. Nakon pročišavanja na kolouskoj kromatografiji izolima je uljasti produkt

³H NMR (ppm, CDCl₃): 1.91 (m, 2H); 2.99 (t, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.15-7.45 (m, 8H). MS (m/x): 372-1 (MH);

Primier 66

10

1.5

3-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h|azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 65, reakcijom alkohola 1 (0.3g, 1.1mmol) i 3-klorpropilamin-hidroktorida (1.4g, 0.011mol) dobiven je uljasti produkt.

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.02 (m, 2H); 3.14 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.15-7.45 (m, 9H).

MS (m/2); 338,2 (MHT).

Primier 67

N,N-Dimetil-[3-(11-metilsulfanil-1,8-difia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil[-amin

u U otopinu 3-dimetilaminopropiiklorid-hidroklorida (1.3g, 0.0082mol) u 50%-tnom nætijevom hidroksiću (6 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.18g, 0.79 mmol) te toluenska otopina alkohola 20 (0.2g, 0.58mmol). Reakcijska smjesa je uz suzžno miješanje i refluiks zagrijavana 4 sata. Potom je ohladena na sobnu temperaturu, næzijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometamom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji zolitran je uljasti produkt (0.11g).
¹H NIMK (Dpm, CDCL): 203 (m, 2H); 2.48 (s, 2H); 2.53 (e, 6H); 2.79 (s, 12H); 3.69 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.15-7.65 (m,

25 8H).

Primier 68

N,N-Dimetil-[2-(11-metilsulfanil-1,3-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

30 Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 67 i to reakcijom alkohola 20 (0.2g. 0.58mmol) i 2-dimetilaminoetil klorid-hidroklorida (1.2g. 8.2mmol) te je dobiven uljasti produkt (0.13g).
¹H NMR (pom. CDCI): 2.45 (s. 3H); 2.47 (s. 6H); 2.77 (c. 2H); 3.81 (m. 2H); 4.77 (s. 2H); 7.2-7.6 (m. 8H).

Primier é

35

N.N-Dimetil-13-(10-metil-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-propili-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropiiklorid-hidroklorida (1.4g, 8.8mmol) u 50%-tnom nattijevom hidroksidu (7 mL) dodan je beraziltetilamonijev kiorid (0.2g, 0.88mmol) te toluenska otopina alkohola 21 (0.25g, 0.65mmol). Reakcijska snijesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohladena na sobnu temperaturu, razzijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt.

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.01 (m, 2H); 2.34 (s,3H); 2.53 (s, 6H); 2.82 (s, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H).

MS (m/z): 396 (MH+)

45 Primier 70

N.N-Dimetil-[2-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 69 i to reakcijom alkohola 21 (0.25g, 0.63nunol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.28g, 8.8munol) dobiven je uljasti produkt (0.2g).

50 H NMR (topm, CDCls): 2.34 (s. 3H): 2.43 (s. 6H): 2.73 (t. 2H): 3.77 (t. 2H): 4.78 (s. 2H): 7.1-7.6 (m. 8H).

Primier 71

N.N-Dimetil-[3-(11-metil-1.8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propii]-amin

55 U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.4g, 8.8mmol) u 50%-mom natrijevom hidroksidu (10 mL) dedan je benziltretilamonijev klorid (0.2g, 0.88mmol) te tolnenska otopina alkohola 22 (0.25g, 0.63mmol). Reskujska smjesaa je uz sražon miješanje i refinska zagitjavane 4 stata. Potom je olhadena na sobom temperatur, nazrijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.21g). ¹1 MMR (ppm, CDCl₃): 1.91 (m, 2H); 2.34 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 2.53 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.77 (s, 2H); 7.15-7.67(m, 8H).

18

Primjer 72

N,N-Dimetil-[2-(11-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 71 i to reakcijom alkohola 22 (0.25g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoctil klorid-hidroklorida (1.3g, 8.8mmol) te je dobiven uljasti produkt (0.2g).

³H NMR (ppm, CDCl₃); 2.34 (s, 3H); 2.56 (s, 6H); 2.87 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H).

Primier 73

10

20

N,N-Dimetil-[3-(16-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (0.75g, 4.17mmol) u 50%-mom natrijevom hidroksidu (10 mL) dodan je benzilitetilamonijev klorid (0.1g, 0.44mmol) te toliuenska otopina alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol). Reakcijska surjesa je uz snažno mijekanje i refiluk szgrijevana 4 sala Potom je olihađoran a sobnu temperatum, razijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.075e).

H NMR (ppm, CDCl₃): 1.94 (m, 2H); 2.39 (s, 6H); 2.82 (m, 2H); 3.63 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 6.7-7,46(m, 8H).

MS (m/z): 396 (MHT).

Primier 74

N,N-Dimetil-[2-(10-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo]e,h]aznlen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.75g, 5.15mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.063g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.65 (s, 6H); 2.99 (m, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.91 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.73-7.4 (m, 8H). MS (m/2): 382 (MH²).

Primier 75

1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo(e,b)azzılen-2-ilmetoksi)-etif)-nineridin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 1-(2-klorostil)piperidin hidroklorida (0.75g, 4.1mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.04g). MS [m/z]: 421 (MH²).

35 Primier 76

1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tja-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-etil)-nirolidin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidinhidroklorida (0.75g, 4.4mmol) dobiven je uljasti produkt (0.050g).

MS (m/z); 408 (MH+).

Primier 77

3-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-propilamin

45 Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 3-klorpropilaminhidroklorida (0.75g, 5.7mmol) dobiven je uljasti produkt (0.04g). MS (n/2) 368.2 (MHT)

Primier 7

N,N-Dimetil-[3-(6-kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil}-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropiiklorid-hidroklorida (0.48g, 3.0mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev kiorid (0.2g, 0.8mmol) te tolenenske otopina alkohola 24 (0.1g, 0.3mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno mijesanje i refultsa zagrijavana 4 stat. Potom je ohlađena na sobum temperatum, razrijedena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.09g). ¹H NMR (ppm, CDCl3): 1.91 (m, 2H); 2.35 (s, 6H); 2.55 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.16-7.64(m, 8H). MS (m/z): 4.66 (h/H).

Primier 79

N,N-Dimetil-[2-(6-kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,k]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 78 i to reakcijom alkohola 24 (0.15g, 0.63numol) i 2-dimetilaminoetilklorid-lhidroklorida (0.65g, 4.5mmol) te je izolitam uljasti produkt (0.08g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.56 (6.6H), 2.89 (1, 2H); 3.88 (1, 2H); 4.78 (s, 2H), 7.2-7.6 (m, 8H).

MS (m/s): 402 (MH)²

Primier 80

3

15

30

35

45

44

60

3-(6-Kloro-1,8-ditis-dibenzo[e,h]azulen-2-ümetoksi)-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 27 i to reakcijom alkohola 24 (0.15g, 0.45mmol) i 3-klorpropilaminbiliforklorida (0.59g, 4.5mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.1g). MS (m/2.388 1.(MH²).

Primier 81

N,N-Dimetil-[3-(10-fluoro-1,8-ditiz-dibenzo[e,h]zzulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1 41g, 8.9mmol) u 50%-tnem natrijevom hidroksidu (7 ml.) dodan je benziliretilamonijev klorid (0.2g, 0.86mmol) te tobenska otopina alkohola 27 (0.2g, 0.64mmol). Reakcijska smjesa je sanžan mjiseaje i reflutse zagrajavana 4 san. Potom je ohladena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vođom te ekstrahimana s diklorometanom. Nakon pociškavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.957g). H NNR (pom. CDCly. 1.9 (m. Zlft), 2.37 (o. 2ft), 2.37 (d. 2ft), 4.73 (s. 2ft), 7.07-55 (m. RE).

Primier 82

N,N-Dimetil-[2-(10-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

5 Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 27 (0.2g. 0.64mmol) i 2-dimetilaminociliklorid-hidroklorida (1.28g. 8.9mmol) dobiven je uljasti produst (0.085g).
³ H NMR (Dpm, CDCls): 2-6 (6, 65f): 2.79 (2.4H), 3.79 (6.19); 4.76 (6, 2H), 7.70-7.63 (m. 8H).

Primjer 83

[2-(3-Dimetilamine-propoksimetil)-1-tia-8-aza-dibenzo[e,k]azulen-8-ii]-fenil-metanon

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 25 (0.15g, 0.39mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklonica (0.62g, 3.9mmol) obbiven je uljasti produkt (0.03g).
Hi NAM (popu, CDCs), 1-95 (p. 27h); 2.38 (s. 67h); 2.60 (c. 24h); 3.70 (s. 24h); 4.70 (s. 24h); 7.10-7.60 (m, 14Fl).

Primier 84

[2-(2-Dimetilamino-etoksimetil)-1-tia-8-aza-dibenze[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 25 (0.15g. 0.39mmol) i 2dimetilarninoetilkorid-hidrokkorida (0.56g. 3.9mmol) dobiven je uljsati produkt (0.04g. 0.90-7.63 im. 14H). NIN KORO, DON, DMS(D): 2.17 (6.6 ft); 2.45 (2.47), 3.58 (t. 2R), 4.65 (s. 2R); 6.90-7.63 (m. 14H).

Primier 85

N,N-Dimetil-[3-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

Spoj je ptipravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 26 (0.03g, 0.107mmol) i 3-dimetilauninopropiiklorid-hidroklorida (0.17g, 1.07mmol) dobiven je uljasti produkt (0.03g).

¹H NNR (ppm, CDC₃): 1.98 (p, 2H); 2.49 (s, 6H); 2.70 (t, 2H); 3.63 (t, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.24 (s, 1H); 6.75-7.35 (m, 9H).

Primier 86

N,N-Dimetil-[2-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 26 (0.04g. 0.143mmol) i 2dimetilaminociliklorid-hidroklorida (0.29g. 2.0mmol) dobiven je uljasti prodaki (0.04g). Ił NMK (ppn, CDCL): 247 (6, 647); 277 (2.21t), 376 (1.21t), 471 (6, 21t), 573 (6, 11t); 6.80-7.35 (m, 9H).

Primier 87

[3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmeteksi)]-propilamin hidroklerid

Spej je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 4 (0.25g, 0.84mmol) i 3-kloropropilaminhidroklorida (1.53g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.05g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.9 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.71 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.91-7.55 (m, 8H). MS m/2 (ES'); 356.2 (MH')

Primier 88

[3-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 3-kloropropilaminhidroklorida (1.54g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.14g).

H NMR (ppm, CDCl₃): 1.89 (m, 2H); 2.98 (t, 2H); 3.29 (bs, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.16-7.63 (m, 9H).

10 MS m/z (EST): 354 (MHT)

Primjer 89

N.N-Dimetil-(3-| 3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h|azulen-2-il)-propiloksi]-propil}-amin

5 U otopinu 3-dimetilaminoprogii klorid-hidroklorida (0.65g, 0.004/imol) u 5094-tuom natrijevom hidroksida (5 mL), dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 15 (0.09g, 0.29mmal). Reakcijska smjesa je uz suzžno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je daladena na sobmu temperaturu, razrijedena s vodom te okstrshirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji zozilena je uljasti produkt (0.05g). H NMR (Dpn, CDCk); 2 02 (m. 21h), 2.13 (m. 21h), 273 (s. 61h), 2.96 (t. 21h), 3.90 (t. 21h), 3.54 (m. 41h), 7.07 (s.11h);

7,14-7,46 (m, 8H).

Primier 90

N.N-Dimetii-{2-{ 3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,k]azulen-2-ii}-propiloksi]-etii}-amin

25 Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 89 i to reakcijom alkohola 15 (0.09g, 0.29mmol) i 2-dimetilaminoctil klorid-hidroklorida (0.58g, 0.004mol) dobiven je uljasti produkt (0.025g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.04 (m, 2H); 2.38 (s, 6H); 2.66 (t, 2H); 2.97 (t, 2H); 3.56 (t, 2H); 3.62 (t, 2H); 7.13-746 (m, 8H).

30 Primjer 91

N.N-Dimetil-{3-{ 3-{1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il}-propiloksi]-propil}-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropii klorid-hidroklorida (0.90g, 0.0052mol) u 50%-tuom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 16 (0.12g, 0.37mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i ređuka zagrijavana 3 saža. Potom je oblađena na sobotu temperaturu, razrjeđena s vodom te ekstrahirmas s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.035g). ¹H NMR (ppm, CDCl3): 1.84 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 2.48 (t, 2H); 3.00 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 7.05 (s, 1H); 7.25-7.70 (m, 8H).

40 Primter 92

N.N-Dimetii-{2-{ 3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ii}-propiloksi]-etii}-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 91 i to reakcijom alkohola 16 (0.21g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetiliklorid-hidroklorida (1.27g, 0.009mol) dobiven je uljasti produkt (0.13g).

45 HNMR (ppm, CDCl₃): 2.03 (m, 2H); 2.35 (s, 6H); 2.64 (t, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.59 (t, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.21-7.65 (m, 8H).

Primier 93

50

N,N-Dimetil-(3-(8H-1-tia-dibenzo [e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil)-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil klorid-hidroklorida (1.14g. 0.0072mol) u 56%-tenem natrijevom hidroksidu (5 ml.) dodan je benziltretilamenijev klorid (0.15g) te tobenska otopina alkohola 17 (0. 2g. 0.72mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refinsk zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, nazijedena s vodom te ekstrahimana s diklorometanom. Nakon pročiščavanja na kolouskoj kromatogmiji zobiran je uljasti produkt (0.20g). H NNR (pom., COCI3, 19 30, (2.18), 2.37 (s. 214), 7.37 (s. 214

35 H NMR (ppm, CDCl₃): 1.93 (m, 2H); 2.37 (s, 6H); 2.57 (t, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.20-7.55 (m, 9H).

Primier 94

N.N-Dimetil-(2-(8H-1-tia-dibenzo [c,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil}-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 93 i to reakcijom alkohola 17 (0.20g, 0.72mmol) i 2-dirnetilaminoetil klorid-diidroklorida (1.03g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.19g).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.54 (s, 6H); 2.88 (t, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.85 (t, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.20-7.52 (m, 9H).

Primier 95

N,N-Dimetil-{3-{3-(1,8-difia-dibenzo]e,h}azulen-2-ii}-aliloksil-propii}-amin

U otopinu 3-diimetikaminopropiiklorid-hidroklorida (0.34g, 0.0022mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 ml.) dodan je benzilitetikamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 18 (0.05g, 0.15mmol), Reakcijska snjesa je uz snažno mijošanje i refluks zagrijavana 3 sata. Poton je obladena na sobanu temperaturu, zazrijeđena s vodom te ekstralimana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt. (0.012g). MS m/z (383°), 4082. (MHT)

Primjer 96

10

N,N-Dimetil-{2-{ 3-(1,8-ditia-dibenzo[e,b]azulen-2-il)-aliloksi]-etil}-amin

15 Spol je pripravljen kako je opisano u primjeru 95 i to reakcijom alkohola 18 (0.11g, 0.34mmol) i 2-dimetilaminoetilkinoi-thidroklorida (0.64g, 0.004mol) dobiven je uljasti produkt (0.018g).
MS m# (285): 394.2 (OdF.)

Primjer 97

0 N,N-Dimetil-[3-(8-benzil-8H-1-tia-8-azz-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-propili-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.2g, 0.0054mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benzilirietilamonijev klorid (0.15 g) te toluenska otopina alkohola 19 (0.20g, 0.54 mmol). Reakcijska snjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrjavana 3 saka. Potom je olidađena na sobnu temperatum, razijeđena s vodom te ekstrahizana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izolizan je uljasti produkt (0.15g). ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.97 (m, 2H); 2.42 (s, 6H); 2.66 (t, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 4.99 (d, 2H); 6.95-7.40 (m, 14H).

Primier 98

N.N-Dimetil-12-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 97 i to reakcijom alkohola 19 (0.20g, 0.54 mmol) i 2-dimetilaminocitikliorid-hidroklorida (1.10g, 0.008mol) dobivon je uljasti produkt (0.15g).
⁴H NMR (pom. CDCA» 2.70 (s. 6Fh; 3.06 (t. 2H); 3.98 (t. 2H); 4.82 (s. 2H); 5.00 (d. 2H); 6.97-7.40 (m. 14H).

Primier 90

35

55

N-Metil-[3-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U metanolim otopimi spoja strukture I (X = O, R₁ = R₂= R₂= R₂= R₂= R₂= R₀ = H, R₂=Cl, R₁₀ = O CH₂OCH₂CH₂CH₂CCH₂), (1.79g, 4.48mmol u 50ml metanola) dodan je natirjev acetat trihidati (3.05g, 0.022mol) i pid (1.2g, 4.7mmol), Reakcijska smjesa se osvjetli lamprom od 500W te se reakcijska smjesa miješa pri sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijska smjesu se doda natirjev tiosulfat te se upari otapalo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolizno je 1.2 utijatsko produkta.

45 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 1.93 (m, 2H); 2.35-2.45(bs, 1H); 2.5 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.18-7.47(m, 8H).

Primier 100

N-Metil-12-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amiu

U metanolmu otopinu spoja strukture I (X = O, $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_5 = R_4 = R_9 = H$, $R_2 = CL$, $R_{10} = CH_3OCH_3CH_3O(CH_3)_2$) (0.47g, 1.22mmol u 39mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (0.83g, 6.1 mmol) i jod (0.32g, 1.38mmol). Reakcijska smjesa smjesa praka smjesa na sobnoj temperatir 5h. Kad je sav reaktant izreagino (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda natrijev tiosulfiat te se upari otapalo. Suhi ostatak se ekstrahira efil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano je 0.29 u ulastoc produktu.

¹H NMR (nom. CDCl₃): 2.26(bs. 1H): 2.5 (s. 3H): 2.85 (t. 2H): 3.71 (t. 2H): 4.75 (s. 2H): 7.18-7.47(m. 8H).

Primier 10

N-Metil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U metanolmu otopinu spoja strukture I (X = 0, $R_1=R_2=R_2=R_4=R_2=R_4=R_7=R_4=R_4=H$, R_{10} = $CH_2OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ (0.18g, 0.49mmol u 10mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (0.33g, 2.46mmol) i jod (0.13g, 0.52mmol) Reakcijska snijesa sociysteli Lampom od 500W te se reakcijska snijesa miješa pri soknoj temporaturi 5h. Kad je sav reaktant izrcagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijska snijesu se doda natrijev tiosulfat te se upari otapalo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročiščavanja na keloni izolirano je 0.1g uljastog produkta.

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.2 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.15 (m, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.15-7.47(m, 9H); 9.44 (bs, 1H)

o Primier 102

N-Metii-[3-(1,8-ditia-dihenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propii]-amin

U metanolnu otopinu spoja strukture I (X = S, R₁ =R₂=R₂= R₄= R₄= R₄= R₄= R₃= R₃= 11, R₁₀ = CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂NCCI₂)² (0.14g, 0.37mmol u 10mL metanol³) dodan je natirjev aceta trihidrat (0.25g, 1.83mmol) i do (0.1g, 0.39mmol). Reakcijska smjesa se osvjetli jampom od 500W te se reakcijska smjesa smješa pri sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijska smjesa se doda natrijev tiosulfat te se upari otapelo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano ie o 092 ulisakog rozbatka.

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2.17 (m, 2H); 2.69 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.5-4.7 (bs, 1H); 4.79 (s, 2H); 7.20-7.63(m, 9H).

Primjer 103

2-Bromometil-1,8-ditia-dibenzo[e,k]azulen

25 Otopina alkohola 5 (0.5g, 1.69mmol) u 47%-inoj bromovodičnoj kiselini (1.4mL) zagrijava se uz refluks3h. Kad je sav reaktami izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u rekcijsku smjesu se doda voda (10mL) te se produkt ekstrahira etil acetatom. Sirovi produkt pročisti se kromatografijom na koloni. Izolirano je 0.5g uljastog produkta.

H NMR (ppm, CDCl₃): 4.80 (s, 2H); 7.27-7.65 (m, 9H).

Primier 104

30

40

50

(1.8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-if)-acetonitril

U etanolnu otopinu 2-bromometil-1,8-ditia-dibenzo[c,h]azulena (0.5g. 1.4mmol u 8mL etanola) doda se natijev cijamid (1.015), rumol) te se netakijska mjesa zgrijava uz refulus 8 stati. Kad je sve reaktant Izrasgino (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) otapalo se upari, a suhi ostatak ekstrahira u sistemu dietil-eter/voda. Izolirano je 0.4g uliastve myodrova.

IR (film): 3055 cm⁻¹; 2972 cm⁻¹; 2922 cm⁻¹; 2851 cm⁻¹; 32252 cm⁻¹ (CN); 1713 cm⁻¹; 1476 cm⁻¹

Primier 105

2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-etilamin

U suspenziju LiAH₁ u suhom eteru (0.1g. 2.62muod u 20mL etera) dokapana je eterska otopina spoja strukture I (X = S, R₁ = R_x= R_x= R_x= R_x= R_x= R_x= R_x = R_x =

Priprava aldehida

U díklorometansku otopinu alkohola (0.002mol/15mL)(Tablica I)dodan je dipiridin krom (VI) oksid (piridil-dikromat, PDC, 0.003mol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 3-18 sati. U reakcijsku smjesu dodano je 20 ml. dietiletera te je tako razrijeđena reakcijska smjesa pročišćena na koloni filorisila. Dobiveni produkt dodatno je pročišćena na koloni filorisila. Dobiveni produkt dodatno je pročišćena na koloni filorisila.

Prema postupku priprave polazeći od odgovarajućeg alkohola (Tablica 1, spoj 1,3,4,5) dobiveni su derivati dibenzoazulena gdje su R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ i R₉ =H, R₁₀=CHO, a R₂ R₃ i R₄, te X kako je prikazano u Tablici 2.

66

Tablica 2.

spoj	Х	R ₂	R ₃	R.	¹ H NMR (ppm, CDCl ₃)
28	0	F	H	H	7.07-7.52(m, 7H); 7.98 (s, 1H); 9.98 (s, 2H)
29	0	CI	Н	Н	7.16-7.60(m, 7H); 8.01 (s, 1H); 9.99 (s, 2H)
30	0	Н	Н	H	7.2-7.68(m, 7H); 7.95 (s, 1H); 9.99 (s, 2H)
31	S	Н	H	H	7.33-7.68(m, 7H); 7.95 (s, 1H); 9.99 (s, 2H)

Sljedeći spojevi opisani u primjerima 106-113 pripravljeni su iz aldchida prikazanih u Tablici 2 i odgovarajućih fosfornih ilida prema proceduri opisanoj u primjeru 106.

Primjer 106

16

15

30

4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester

U otopinu aldehida 28 (0.07g, 0.0024mol) u toluenu (10 ml.) dodan je ilid III (metil\trifenil)fosforamlid acetat\) (0.08g, 0.0024mol). Reakcijska smjesa miješana je uz refluks 4 sata, a potom je oblađena na sobam temperaturu, uparena do suha te ekstratirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.03e).

⁵H NMR (ppm, CDCl₃): 3.82 (s, 3H); 6.31 (d, 1H, J=15.67 Hz); 7.01-7.07 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.46 (m, 4H), 7.48 (s, 1H); 7.80 (d, 1H, J=15.69 Hz).

Primier 107

4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzofe.hlazulen-2-il)-akriina kiselina metii ester

U otopinu aldehida 29 (0.15g, 0.48mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) dodan je ilid III (0.24g, 0.72mmol). Reakcijška aniješama je uz refluks 4 sata, a potom je obladena na sobmu temperaturu, uparena do suha te ekstrahimna etil acetatom. Nakon prečiškavania kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.08g.).

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H, J=15.68 Hz); 7.08-7.57 (m, 8H); 7.80 (d, 1H, J=15.68 Hz).

Primier 108

4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo(e,hlazulen-2-il)-but-3-en-2-on

U otopinu aldehida 28 (0.14g, 9.47mmol) u toluemu (10 mL) dodan je ilid IV (acetlimetilentifenifiorioran) (0.15g, 0.47mmol). Reakcijska smjesa miješama je uz refluks 4 sata, a potom je obladena na sobnu temperaturu, uparena do suba u edstradirama etdi acetatom. Nakon prodiševanaja kolonskom kromatoprafijom izodiran je kristalinični produst

⁵H NMR (ppm, CDCl₃): 2.35 (s, 3H); 6.60 (d, 1H, I=15.85 Hz); 7.02-7.08 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H), 7.52 (s, 1H); 7.65 (d, 1H, I=15.86 Hz).

Primier 109

4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole,hlazulen-2-il)-but-3-en-2-on

U otopinu aldebida 29 (0.15g, 0.48mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) dodan je ilid IV (0.15g, 0.47mmol). Reakcijska smješan uz refluks 4 sata, a potom je obladena na sobnu temperatum, uparena do suha te ekstrahirma etil acetatom. Nakon pročiškavanja kolonskom kromatografijom izolina je kristaliniča produkt (0.08g) i produkt (0.08g).

40 H NMR (ppm, CDCl₄); 2,39 (s, 3H); 6.61 (d, 1H, J=15.87 Hz); 7.01-7.60 (m, 8H), 7.65 (d, 1H, J=15.86 Hz).

Primier 110

3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akriina kiselina

45 Hidroliza estera pripravljenog kao što je opisano u primjeru 106 (0.03g, 0.085mmol) provedena je s 2M KOH (refluks 2-5 sali) te zakiseljavanjem reakcijske smjese koncetriranom HCl. Dobiveni kristalinični produkt je odfilitiran te ispran s vodom (0.02g).

³H NMR (npm, CDCl₃): 6.3 (d.1H): 7.02-7.09 (m. 2H): 7.12-7.17 (m. 1H): 7.22-7.48 (m. 4H): 7.53 (s. 1H): 7.9 (d.1H).

Primier 111

3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzole.hlazulen-2-il)-propanska kiselina

U etanolnu otopinu (10mL) kiseline pripravljene u primjeru 107 dodano je 5 mg 5%-tni Pd/C koji je navlažen vodom (50%), Reakcijska snijesa mješana je na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika pri tlaku od 300 kPa. Nakon filtriznaja katalizatora i uparavanja otapala dobiven je prodnik koji je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu slikageia.

¹H NMR (CDC1x 2 83 (2ETh: 3.23 (1.2Th; 6.93-7.45 (m. 77h).

Primier 112

Metil-3-(8-6ksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propensat

5 U otopimu aidehida 30 (0.6g, 2.16mmol) u toluenu (20 mL) dodan je metil (trifenilfosforanliiden)acetat (0.72g, 2.16mmol). Reakcijska smjesa miješana uz refluks 4 sata, a potom je obladena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstraliirana etil acetatom. Nakon pročiščavanja na kolonskoj kromatografiji izolitan je kristalinični produkt (0.90g). ¹H NMR (ppm, CDCh); 3.82 (s. 3H); 6.30 (d. HI, J=15.68 Hz); 7.20-7.74 (m. 9H); 7.84 (d. HI, J=15.68 Hz).

n Primier I

20

25

30

33

40

Metil-3-(1.8-ditia-dibenzole.h)azulen-2-ii)-propenoat

U otopinu aldehida 31 (0.25g, 0.89mmol) u toluemu (20 mL) dodan je metil (trifenilfosforaniliden)acstat (0.28g, 0.85mmol). Reakcijska smjesa miješana uz refluks 4 sata, a potom je ohladena na sobnu temperaturu, uparena do suba te ekstrahirana edi lacetatom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izotiran je kristalnični produkt (0.25g). ¹H NMR (pom, CDCly: 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H, j=15.68 Hz), 7.20-7.74 (m, 9H); 7.84 (d, 1H, j=15.68 Hz).

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Derivati dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvati prikazani strukturom I

naznačene time da:

gdje u ima značenje 0-15 gdje jedna ili više metilenskih skupina može biti zamjenjena atomom kisika ili sumpota, a. A ima značenje:

peteročlanog ili šesteročlanog zasićenog ili nezasićenog prstena s jednim, dva ili tri heteroatoma ili značenje

gdje R₁₁ i R₁₂ neovisno jedno o drugom imaju značenje vodika.

C₁-C₂ alkila, alkenila, alkinila, arila ili heteroarila, ili heterocikla s 1-3 heteroatoma.

- Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R₁₀ CH=CH(CH₂)_nCOR₁₄ gdje je R₁₄ alkil, alkiloksi ili aril.
 - Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R₁₀ CH₂OH, CH=CHCH₂OH ili CH₂CH₂CH₂OH.
 - Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R₁₀ (CH₂)_nA, CH₂O(CH₂)_nA, CH=CHCH₂O(CH₂)_n-A ili CH₂CH₂O(CH₃)_n-A.
 - 5. Spoj i sol prema zahtjevu 4 naznačen time da je A morfolin-4-il, piperidin-1-il ili pirolidin-1-il.

6. Spoj i sol prema zahtjevu 4 naznačen time da je A

- Spoj i soi prema zahtjevu 6 naznačen time da su R₁₃ i R₁₂ H, CH₃ ili CH₂CH₃.
- 8. Spoj i sol prema zahtjevu | naznačen time da je R2 H, SCH3, F, Cl, Br ili CH3.
- Spoj i soi prema zahtjevu i naznačen time da je k. i. Sch., F. Ci, Br. CF.; ili CH₃.
 Spoj i soi prema zahtjevu i naznačen time da je k.; H. OCH₃, F. Ci, Br. CF₃ ili CH₃.
- 10. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R4 H, F, Cl ili CH3.
- Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R₆ H, F, ili Cl.
- 12. Postupak za pripravu spojeva prikazanih strukturom i prema zahtjevu i naznačen time da se esteri strukture (i),

gdje svi radikali i simboli imaju značenje kako je navedeno u zahtjevu 1 podvrgnu reakciji hidridne redukcije kod čega nastaju alkoholi strukture (ii),

gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu I, koji se zatim mogu oksidiruti s piridinildikromatom ili piridinilklorokromatom i prevesti u aldehide strukture (iii),

gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 1, a ovi mogu reagirati s trifenilfosfornim reagensom strukture II

kod čega dolazi do produženja lanca i formiranja spojeva strukture I prema zahtjevu 2, koji sredstvima za bidrogeniranje (düzobutilaluminijev hidrid, LiAl H_4 , vodik uz katalizator) daju alkohole strukture I, gdje R_{10} ima

15

20

značenje CH=CHCH₂OH ili CH₂CH₂CH₂OH, a svi ostali radikali i simboli prema zahtjevu 3, da bi zatim alkoholi strukture I prema zahtjevu 3 reagirali

a) sa spojevima strukture III

10

15

CI-(CH₂)_n-A III

kod čega nastaju amino spojevi strukture I, gdje A ima značenje heterocikla s duškom u prstem prema zahtjevu 5 lil A ima značenje tercijarnog aminoalikla prema zahtjevu 6, s time da je moguće djelovanjem I_2 i značenjem cercijarne amine prevesti u sekundame amine strukture I, gdje je R_1 1 ima značenje H, a svi ostali radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7, lii

b) da se alkoholi strukture I preme zahtjevu 3 djelovanjem sredstava za halogeniranje prevedu u halogen derivate strukture I, gdje je R₁₀ ima značenje (CH₃),Hal, gdje Hal ima značenje F, Cl, Br, ili l) a svi ostali radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 3, koji se zatim djelovanjem cijanida prevedu u prime strukture I, gdje R₁, I R₂, imaju značenje H, a svi ostali radikali i simboli značenje prema zahtjevu 7, koji se zatim negu Nediklitanjem si diklihalogenidima prevesti u sekundame ili tercijarne amine strukture I, gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7 za tima progu Nediklitanjem si diklihalogenidima prevesti u sekundame ili tercijarne amine strukture I, gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7 ili njihove kvarteme amonijeve soli.

```
13. Spojevi strukture I prema zahtjevu 1
            Dimetil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin hidroklorid
           Dimetil-12-(8-oksa-1-tia-dibenzofe hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin hidroklorid
           4-12-(8-Oksa-1-tia-dibenzofe hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin hidroklorid
            1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-piperidin hidroklorid
            1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid
           [3-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin
 25
           [2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-amin
           4-12-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin
           1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzofe hlazulen-2-ilmetoksi)-etiil-piperidin
           1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo(e.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-nirolidin
30
           [3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-dimetil-amin
           [2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzofe,h]azulen-2-ilmetoksi)-eti]]-dimetil-amin
           4-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin
           1-[2-(1]-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin
           1-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin
           [3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
35
           [2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzofe,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin hidroklorid
           1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid
           1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzofe hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-nirolidin hidroklorid
40
           [3-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(1,8-Ditia-dibenzo]e,hlazulen-2-ilmetoksi)-etiil-morfolin hidroklorid
           1-[2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid
           1-[2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid
           [3-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
45
           [2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzole hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin hidroklorid
           1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]aznlen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid
           1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid
50
           [3-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzole,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(11-Klore-1,8-ditia-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin hidroklorid
           1-42-(11-Kloro-1,8-ditia-dibenzole,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-nineridin hidroklorid
           1-[2-(11-Klore-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid
           [3-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin
           1-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,hlazulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin
           1-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzofe.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin
68
           [3-(10-Triffuorometil-1,8-ditia-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-propii]-dimetil-amin
          Dimetil-[2-(10-trifluorometil-1,8-ditia-dibenzofe,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin hidroklorid
```

4-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzole,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-morfolin

```
1-(2-(10-Triffuorometil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil [-piperidin hidroklorid
           1-[2-(10-Triffuorometil-1,8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-nirolidin hidroklorid
           [3-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin
           [2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amine
           1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid
           1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin
           [3-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amine hidroklorid
           1-[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo(c,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid
30
           1-[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzofe,h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin
           [2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-flmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [3-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid
           1-[2-(9,11-Dimetil-1,8-dita-dibenzofe,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin hidroklorid
           13-(10.11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzole hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-dimetil-amin hidroklorid
15
           [2-(10.11-Dikloro-1.8-ditia-dibenzole hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-dimetil-amin hidroklorid
           4-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid
           1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzole,h]azulen-2-ilmetoksi)-etif]-piperidin hidroklorid
           1-12-(10.11-Dikloro-1.8-ditia-dibenzole,hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-pirolidin hidroklorid
78
           [3-(9-Kloro-11-fluoro-1.8-ditia-dibenzo[e,hlazulen-2-ilmetoksi]-propill-dimetil-amin hidroklorid
           [2-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,b]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid
           4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester
           4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzofe.hlazulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester
           4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzofe.hlazulen-2-ii)-but-3-en-2-on
24
           4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole.hlazulen-2-il)-but-3-en-2-on
           3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina
           3-(11-Phoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,hlazulen-2-il)-propanska kiselina
           3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-propilamin
           3-(8-Oksa-1-tia-dibenzole, hlazulen-2-ilmetoksi)-propilamin
30
           N,N-Dimetil-[3-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil[-amin
           N,N-Dimetil-[2-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin
           N.N-Dimetil-[3-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil[-amin
           N.N-Dimetil-I2-(10-metil-1.8-ditia-dibenzofe, hlazulen-2-ilmetoksi)-etil l-amin
           N.N-Dimetil-13-(11-metil-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-amin
35
           N.N-Dimetil-12-(11-metil-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-etil1-amin
           N.N-Dimetil-13-(10-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-amin
           N,N-Dimetil-[2-(10-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzole, h]azulen-2-ilmetoksi)-etill-amin
           1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzofe, hlazulen-2-1imetoksi)-etil)-piperidin
           1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo]e, h]azulen-2-1imetoksi)-etil)-pirolidin
           3-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo]e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin
40
           N,N-Dimetil-[3-(6-kloro-1.8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmeteksi)-propil]-amin
          N.N-Dimetil-[2-(6-kloro-1.8-ditia-dibenzofe.hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin.
           3-(6-Kloro-1,8-ditia-dibenzofe, hlazulen-2-ilmetoksi)-propilamin
           N.N-Dimetil-13-(10-fluoro-1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-amin
45
           N,N-Dimetil-[2-(10-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin
           [2-(3-Dimetilamino-propoksimetil]-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon
           [2-(2-Dimetilamino-etoksimetil)-1-tia-8-aza-dibenzole, hlazulen-8-it]-fenil-metanou
          N.N-Dimetil-[3-(8H-1-tia-8-aza-dibenzofe, hlazulen-2-ilmetoksi)-propill-amin
          N,N-Dimetil-[2-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin
          [3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin hidroklorid
50
          [3-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin
          N.N-Dimetil-{3-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzole,hlazulen-2-il)-propiloksi}-propil}-amin
          N.N-Dimetil-{2-f3-(8-oksa-1-tia-dibenzole,hlazulen-2-ii}-propiloksil-etil}-amin
          N.N-Dimetil-{3-f 3-(1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-il}-propiloksil-propil}-amin
          N.N-Dimetil-(2-13-(1.8-ditia-dibenzole.hlazulen-2-il)-propiloksil-etil)-amin
          N.N-Dimetil-{3-(8H-1-tia-dibenzo [e.hlaznlen-2-il)-metoksi}-propil}-amin
          N,N-Dimetil-{2-(8H-1-tia-dibenzo [e,h]azulen-2-il)-metoksi)-etil}-amin
          N,N-Dimetil-{3-[3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-aliloksi}-propil}-amin
          N,N-Dimetil-{2-[3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-aliloksil-etil}-amin
          N,N-Dimetil-[3-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
68
          N.N-Dimetil-[2-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo]e, hlazulen-2-ilmetoksi)-etill-amin
```

N-Metil-[3-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzofe,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

- N-Metil-[2-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil[-amin
- N-Metil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
- N-Metil-[3-(1,8-ditia-dibenzo(e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
- Metil-3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propenoat
- Metil-3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propenoat
- 2-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-etilamin
- 14. Upotreba spojeva strukture I prema zahtjevu 2-3 kao međuprodukata za pripravu dibenzoazulenskih spojeva s antiinflamatornim djelovanjem.
- 15. Upotreba spojeva strukture I prema zahtjevu 4-11 kao inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale u liječenju i profilaksi bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koje je izazvano prekomjernom nereguliranim produkcijom citokina ili medijatora upale s time da so netoksična doza pogodnih farmaceulskih pripravaka može aplicirati per os, parenteralno ili lokalno.

IS SAŽETAK

3

Izum se odnosi na dibenzoazulenske spojeve prikazane strukturom I kao i na njihove farmaceutske pripravke u svrhu inhibitejie faktora nekroze tumora affa (od engl. tumor necrosis factor affa TNF-o), interfenkina I (II.-I) u sisavaca u svim bolestima i stanjima kod koje se ovi medijatori pojaćano izlučuju. Spojevi, koji su predmet izuma pokazuju i analgetsko djelovanje to se mogu koristiti za ublažavanje boti.